



## Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på [http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini\\_MTV/Mini\\_MTV.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf).

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato:
-------

**Lægemidlets navn: Reslizumab (Cinquaero)**

**Kontaktperson:**

Navn: Ole Hilberg

Institution: Vejle Sygehus

Stilling: Overlæge, lektor, dr. Med

Adresse: Kabbeltoft 25, 7100 Vejle

Telefonnummer: 20878694

E-mailadresse: ole.hilberg@aarhus.rm.dk

### Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?
Udarbejdet af Overlæge, lektor, dr. Med Ole Hilberg
2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?
Brugen af Reslizumab har været drøftet med danske lungelæger med speciale i behandling af svær astma og repræsentanter for producenten af lægemidlet, og har været forelagt bestyrelsen i Dansk Lungemedicinsk Selskab mhp. kommentarer.

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
Reslizumab skal anvendes til supplerende behandling af voksne patienter med svær eosinofil astma hvor tilstrækkelig behandlingseffekt ikke er opnået på behandling med højdosis inhalationssteroid plus en yderligere forebyggende behandling
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
Der foreligger meget få opgørelser vedr. forekomsten af svær astma i Danmark. Nedenstående udregning er primært foretaget med udgangspunkt i von Bülow et al. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:759 og Bårnes & Ulrik. Asthma and adherence with inhaled corticosteroids – Current status and future perspectives. Respir Care 2015;60:455-68. Vurderet ud fra ordineret behandling, akutte lægekøntakter og forbrug af anfalds medicin må det antages, at 3.590 voksne danskere har svær astma og dårlig sygdomskontrol, hvoraf 40-70 % har mangelfuld adherence (og som følge deraf dårlig sygdomskontrol). Det sv.t. 1.077 til 2.754 patienter med dårlig sygdomskontrol trods god adherence. Heraf har ca. 40 % ikke eosinofil astma, og derfor 646 til 1.292 patienter med svær eosinofil astma og dårlig sygdomskontrol. Af disse forventes ca. 20 % at have svær eosinofil astma hvilket betyder, at der på landsplan er op til ca 270 patienter med svær eosinofil astma og dårlig sygdomskontrol (trods relevant anden tilgængelig behandling). Ved løbende opstart af behandling med Reslizumab til gruppen af patienter med svær eosinofil astma skønnes det at svare til 50 nye patienter per år.
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
Farmakologisk behandling af svær astma tager udgangspunkt i de internationale guidelines (GINA guidelines trin 4 og 5) samt de nationale behandlingsvejledninger) Patienter med svær eosinofil astma behandles farmakologisk med en kombination inhalationssteroid og en eller flere langtidsvirkende bronkodilatorer (førstevalg er beta-2-agonister, evt. også tillæg af anti-muskarinika), ofte i kombination med en leukotrien-antagonist.

Mange patienter med svær eosinofil astma vil stadig have vedvarende symptomer og akutte forværringer, trods en omfattende behandling med de eksisterende astma produkter. Derfor forsøges behandlingen ofte suppleret med vedligeholdelsesbehandling med oral steroid og/eller anden immunosuppressiv behandling, f.eks. methotrexat, hvilket indebærer en høj risiko for alvorlige bivirkninger, inkl. osteoporose, hypertension, diabetes og opportunistiske infektioner. Samtidig er dokumentationen for effekten af anden vedligeholdelsesbehandling, inkl. Oral steroid og methotrexat meget beskedent.

Supplerende behandling med Reslizumab til denne gruppe af patienter med svær eosinofil astma er derfor en ny behandlingsmulighed med dokumenteret effekt på antallet af akutte forværringer, en bedre lungefunktion og en bedre sygdomskontrol og livskvalitet, hvilket fører til færre hospitalsindlæggelser og skadestue besøg.

#### 6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Litteratursøgning baseret på PRISMA (i.e. preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis)-guidelines.

En række systematiske søgninger blev foretaget, senest opdateret august 2016, i databaserne PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register og Clinical Trials.gov mhp. at identificere mest mulig litteratur om behandling af astma med Reslizumab. Søgealgoritmen bestod af hele ord, korte termer og eksakte udvalgte ord kombineret med MeSH-termer [i.e. Medical Subject Headings], og derfor foretaget med følgende algoritme: (asthma or 'asthma' [MeSH terms]) or (blood eosinophilia or eosinophilia or eosinophils or pulmonary eosinophilia or monoclonal antibodies or interleukon-5 or interleukin-5 antagonists or asthma therapy or treatment outcome or asthma control or secondary prevention [MeSH terms] and adults [MeSH term] and Reslizumab.

Identificerede publikationer blev inkluderet i den aktuelle gennemgang, hvis de rapporterede observationer fra mindst et specifikt lægemiddelforsøg publiceret i engelsksproget peer-reviewed tidsskrift.

Evidensniveau vurderet med udgangspunkt i 'Oxford Centre for Evidence-Based Levels of Evidence and Grades of Recommendations'.

#### 7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidensniveau Ib (Anbefaling A)

#### 8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Reslizumab er en ny behandlingsmulighed, og behandlingsregimet kan derfor ikke sammenlignes med de aktuelle internationale eller danske behandlingsregimer.

Behandlingsregimerne – ud over behandlingen med Reslizumab – i studierne (se evidens tabel) er i fuld overensstemmelse med både danske og internationale behandlingsregimer for denne patientgruppe.

Der findes ikke sammenlignende studier mellem Reslizumab og det andet biologiske lægemiddel Mepolizumab

### 9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

#### Inklusionskriterier:

Patienter med moderat-svær astma, der trods behandling sv.t. trin IV og V i GINA-guidelines (moderat til høj-dosis inhalationssteroid kombineret med langtidsvirkende bronkodilatator(er), og for en del af patienterne også fast prednisolonbehandling), som fortsat har asthma control questionnaire (ACQ) på over 1,5. Yderligere har nogle af studierne krav om eosinofil luftvejsinflammation, dvs. forhøjet eosinofiltal i perifert blod (over 400 celler/  $\mu$ L) eller sputum.

#### Eksklusionskriterier:

Patienter med aktuel rygning/betydende tobaksanamnese er ekskluderet i alle studier. Og ligeledes er patienter med parasitinfestation, anden alvorlig sygdom og mulighed for graviditet ekskluderet fra studierne. Patienter som indenfor de seneste 6 måneder har modtaget biologisk behandling eller lign. systemisk immunsupprimerende behandling. I nogle studier var fast prednisolonbehandling ikke tilladt.

Designet i alle de foreliggende studier er randomisering til add-on aktiv behandling eller placebo. Yderligere er patientpopulationerne i de nuværende studier tæt på at være identiske (dog studier hvor patienter ikke behøves at have eosinofili). Patientpopulationerne i studierne sv.t. den danske population af denne udvalgte gruppe af patienter.

### 10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Til behandling af voksne patienter med svær eosinofil astma har Reslizumab vist signifikante reduktioner i astmaforværringer på op til 59 % sammenlignet med placebo. Denne reduktion har vist en trend imod færre akutte indlæggelser og skadestuebesøg (fald på omkring 30%, dog ikke signifikant forskel mellem Reslizumab- og placebogruppe).

Reslizumab har desuden vist signifikante forbedringer i:

lungefunktion i form af øget FEV1 (forceret ekspiratorisk volumen i det første sekund)

Astma Livskvalitet Spørgeskema (AQLQ),

Astma Kontrol Spørgeskema (ACQ)

Astma Symptom scoren

Da der i alle studier er tale om tillæg af aktiv behandling vs. placebo (i blindet design), er kontrolgruppen relevant

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

I de kliniske studier var de behandlingsrelaterede bivirkninger generelt lave og var sammenlignelige i begge grupper (Reslizumab, 12%° placebo, 13%). De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkning var hovedpine (2% i begge grupper).

Ved behandling med humaniserede monoklonale antistoffer vil der være risiko for anafylaktiske/anafylaksi-lignende reaktioner

Anafylaktisk reaktion blev rapporteret og anset for at være relateret til Reslizumab hos 0,19 % af patienterne (3 ud af 1.611). Patienter, der behandles med Reslizumab skal informeres om risikoen for allergiske reaktioner, men vurderet ud fra de foreliggende studier ser risikoen ud til at være relativt begrænset.

Der begrænsede data om behandling af børn og unge under 18 år og personer over 75 år, samt eventuelle langtidsbivirkninger

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Fra [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) ses at der er tre undersøgelser i gang med Reslizumab:

- 1) Effect of Reslizumab in Chronic Rhinosinusitis (Reslizumab vs Placebo)
- 2) Study of Reslizumab in Patients With Uncontrolled Asthma and Elevated Blood Eosinophils (Reslizumab vs Placebo)
- 3) An Efficacy and Safety Study of Reslizumab Subcutaneous in Patients With Oral Corticosteroid Dependent Asthma and Elevated Blood Eosinophils (Reslizumab vs Placebo)

### Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Skønnes ikke relevant.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Da behandlingen forbedrer astmakontrol og livskvalitet hos patienterne og samtidig reducerer forekomsten af akutte behandlingskrævende forværringer, forventes behandlingen at have stor positiv betydning også for patienternes sociale og beskæftigelsesmæssige situation.

### Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Behandlingen med Reslizumab vil indgå på lige fod med den eksisterende behandling med biologiske lægemidler til patienter med svær astma. Denne type behandling er allerede implementeret på de danske centre, hvor behandlingen af denne patientgruppe varetages. Fraset specifik oplæring i behandling med Reslizumab, forventes derfor ikke afledte personalemæssige konsekvenser i forbindelse med ibrugtagning af dette lægemiddel.

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

Behandling med Reslizumab til voksne med svær eosinofil astma kræver ikke særlige fysiske rammer udover, hvad der kræves i forbindelse med anden IV biologisk behandling af patienter med obstruktiv lungesygdom.

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?

Der forventes ingen afledte konsekvenser.

18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?

Der forventes ingen afledte konsekvenser.

19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?

Da Reslizumab har effekt på astmakontrol og hyppigheden af akutte forværringer forventes som følge af behandlingen en reduktion i antallet af akutte kontakter i primærsektoren og hospitalsindlæggelser.

### Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?

Der forventes ikke betydende etableringsudgifter men da Reslizumab skal indgives som IV infusion skal der beregnes udgifter til: Venflon, Saltvandspose, dropsæt samt kanyle og sprøjte.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Med et forventet antal patienter på op til 50 per og en behandling hver 4 uge år vil det betyde op til 650 ekstra ambulante kontroller per år.

Ca. 25 % af eksacerbationerne i denne patientgruppe fører til hospitalsindlæggelse og den gennemsnitligt eksacerbationsrate er ca. 3.5 per år.

Ved en reduktion i eksacerbationsraten på op til 59%, vil det betyde en betydelig reduktion i antallet af ikke-planlagte lægekontakter (inkl. ambulante besøg og skadestuekontakter) og

samtidig – bedømt ud fra de foreliggende studier – op mod en halvering af både antallet af indlæggelser og antallet af sengedage i forbindelse med indlæggelserne.

22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?

Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres.

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Som anført ovenfor forventes en reduktion i antallet af kontakter i primærsektoren og på hospitalerne som følge af bedre astmakontrol og en reduktion i antallet af akutte forværringer.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Mange patienter med svær astma vurderet ud fra det aktuelle behandlingsniveau følges alene i primærsektoren (i en nylig dansk undersøgelse ca. 2/3) og det er derfor usikkert hvor stor en andel af disse patienter, der reelt har svær eosinofil astma.

#### Øvrige kommentarer

--

## Tabel 1

Evidenstabel over inkluderede Reslizumab (Cinqaero) studier til behandling af svær eosinofil astma hos voksne

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) <sup>1</sup>
Kips JC et al. Effect of SCH55700, a Humanized Anti- Human Interleukin- 5 Antibody, in Severe Persistent Asthma. År 2003. (Fase I studie) Ref (1)	At evaluere sikkerhed, biologisk aktivitet og farmakokinetik af SCH55700 (Reslizumab)	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet multicenter (fire centre i tre lande) studie.	Enkelt dosis studie, men indlæggelse periode på 48 timer efter dosering, samt opfølgingsperiode op til dag 180 for de aktive grupper. Udført i 2002.	I alt 32 patienter fordelt på 5 grupper: Placebo (n=8), SCH55700 (0.03 mg/kg [n=2], 0.1 mg/kg [n=4], 0.3 mg/kg [n=6] og 1.0 mg/kg [n=12]). Astma i mindst 2 år. Vedvarende svær astma, med symptomer på trods af høj dosis inhalationssteroid og/eller oral steroid.	Sikkerhed: Vurderet op til 180 dage efter administration af enkelt dosis. SCH55700 var veltolereret og der var ikke forskel fra aktiv gruppe til placebo. Hyppigst forekommende bivirkninger var hovedpine og fatigue. Biologisk aktivitet: Ikke signifikant effekt af 0.03 mg/kg og 0.1 mg/kg ift. antal af eosinofile celler målt i blod. 0.3 mg/kg viste et lille fald, mens 1.0 mg/kg viste et signifikant fald af eosinofile celler i blod op til 30 dage efter administration. Farmakokinetik: Tmax 7 timer efter administration og T½ mellem 24 og 30 dage.	Lille studie. Kun en enkelt administration af lægemiddel – proof of concept fase 1 studie.	IB



<p>Castro M et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. År 2011. (Fase II studie) Ref (2)</p>	<p>At evaluere effekten af Reslizumab til patienter med eosinofil astma, som ikke er velbehandlet på ICS. Primært endepunkt er ændring i ACQ scorre fra baseline til efter 15 ugers behandling.</p>	<p>Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet multicenter (25 centre i USA og Canada) studie.</p>	<p>15 ugers studie. Dosering ved uge: 0, 4, 8 og 12. Udført mellem Feb. 2008 og Jan 2010.</p>	<p>I alt 106 patienter fordelt på 2 grupper: Reslizumab 3.0 mg/kg (n=53) og placebo (n=53). Alder: 18-75 år. Patienterne skal have astma, som er dårligt kontrolleret (ACQ scorre <math>\geq 1.5</math>) på trods af højdosis ICS I kombination med mindst et andet lægemiddel mod astma. Yderligere skal sputum eosinofil være på over 3%.</p>	<p>Gennemsnitsændring i ACQ fra baseline til uge 15 var for Reslizumab (3.0 mg/kg) -0,7 og for placebo -0,3 (p=0,054). Blandt de sekundære endepunkter viste Reslizumab signifikant forbedring i FEV1 sammenlignet med placebo (p=0,0023). Der sås et fald i eosinofileceller i sputum i Reslizumab gruppen (-95,4%) som var signifikant forskellig fra faldet i placebogruppen (-38,7%).</p>	<p>Mindre studie med kort tidsperiode. Sværhedsgrad af astma påvirket af at patienter som tidligere har haft brug for oral steroidbehandling ikke er inkluderet i studiet.</p>	<p>Ib</p>
<p>Castro M et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. År 2015. (Fase 3) Ref (3)</p>	<p>Undersøge effekt og sikkerhed ved IV Reslizumab til patienter med ukontrolleret moderat-svær astma, med samtidig forhøjede værdier af eosinofileceller, målt i blod. Den primære effektparameter var: Frekvens årlig af Clinical Asthma Exacerbations (CAE).</p>	<p>Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet multicenter (128 centre i studie 1 og 104 centre i studie 2 fra Asien, Australien, Nord Amerika, Syd Amerika, Syd Afrika og Europa) studie.</p>	<p>52 ugers studie. Dosering hver 4. uge. Opfølgingsbesøg 90 dage efter studiets afslutning. Studie 1 blev udført mellem April 2011 og Marts 2014. Studie 2 i perioden Marts 2011-April 2014.</p>	<p>I alt 953 patienter fordelt på to grupper: Reslizumab 3.0 mg/kg (n=477 [245 i studie 1 og 232 i studie 2]) eller placebo (n=476 [244 og 232]). Alder: 12-75 år. Patienterne skal have astma, som er dårligt kontrolleret (ACQ scorre <math>\geq 1.5</math>) på trods af mindst medium dosis ICS med eller uden med mindst et andet lægemiddel mod astma, inkl. Oral steroid. Yderligere</p>	<p>I begge studier, fik patienter i Reslizumab behandling en signifikant reduktion i frekvensen af astma eksacerbationer (studie 1: rate ratio [RR] 0.50 [95% CI 0.37-0.67]° studie 2: 0.41 [0.28-0.59]° begge p&lt;0.0001) sammenlignet med patienter, som fik placebo. Bivirkninger var sammenlignelige mellem Reslizumab og placebogruppen. Hyppigste bivirkninger var forværringer af astma symptomer, øvre respiratoriske</p>	<p>Der er begrænsede follow-up data og der var forskelle i forbruget af sundhedsydelser i de 2 studier.</p>	<p>Ib</p>

				mindst en måling af eosinofileceller i blod på over 400 celler/ $\mu$ L i screeningsperioden.	infektioner og nasofaryngitis.		
Corren J et al. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients with Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. År 2016. (Fase 3 studie) Ref (4)	At undersøge effekt og sikkerhed ved Reslizumab i patienter med astma, som ikke er velkontrolleret. Den primære effektparameter var ændring i FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second) fra baseline til uge 16..	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet multicenter (66 centre i USA) studie.	16 ugers studie, med 12 ugers opfølgingsperiode. Dosering ved uge: 0, 4, 8 og 12.	I alt 492 patienter fordelt på 2 grupper: Reslizumab 3.0 mg/kg (n=395) og placebo (n=97). Alder: 18-65 år. Patienterne skal have astma, som er dårligt kontrolleret (ACQ score $\geq 1.5$ ) på trods af medium dosis ICS. Orale steroider var ikke tilladt. Stabil vedvarende behandling med anden astma behandling tilladt.	Ingen signifikant ændring i FEV1 mellem Reslizumab 3.0 mg/kg og placebo fra baseline til uge 16. Der blev ikke set nogen signifikant sammenhæng mellem antallet af eosinofile celler målt i blod (EOS) ved baseline og ændringer i FEV1. I undergruppen med EOS $\geq 400$ cells/ $\mu$ L, ved baseline, viste Reslizumab større forbedringer i FEV1 og ACQ-7. Dette blev ikke vist i undergruppen med EOS < 400 cells/ $\mu$ L. Bivirkninger var sammenlignelige mellem Reslizumab og placebogruppen, med færre bivirkninger i Reslizumab. Hyppigste bivirkninger var forværringer af astma symptomer, øvre respiratoriske infektioner og sinusitis.	Størrelsen og varigheden af studiet gjorde at det ikke var muligt at lave analyse af eosinofiltallets relation til reduktion i astma-eksacerbationer	lb

<p>Bjermer L et al. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: a Randomized Phase 3 Study. År 2016. (Fase 3 studie) Ref (5)</p>	<p>At undersøge effekt af Reslizumab på Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1) i patienter med astma og forhøjede værdier af eosinofiler målt i blod (<math>\geq 400</math> cells/<math>\mu</math>L). Undersøgelsen var ved to forskellige doser (0,3 og 3,0 mg/kg). Det primære endepunkt i FEV1 fra baseline til uge 16.</p>	<p>Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet multicenter (68 centre globalt) studie.</p>	<p>16 ugers studie. Dosering ved uge: 0, 4, 8 og 12.</p>	<p>I alt 315 patienter fordelt på tre grupper: Reslizumab (0,3 eller 3,0 mg/kg) eller placebo. Alder 12-75 år. Patienterne skal have astma, som er dårligt kontrolleret (ACQ score <math>\geq 1.5</math>) på trods af medium dosis ICS. Mindst en måling af blod-eosinofiltal på over <math>\geq 400/\mu</math>L, i screeningsperioden.</p>	<p>Der var en signifikant forbedring i FEV1 ved både Reslizumab 0,3 mg/kg og 3,0 mg/kg, sammenlignet med placebo. Reslizumab 3,0 mg/kg gruppen viste yderligere signifikant forbedring af FVC fra baseline til uge 16, sammenlignet med placebo. 0,3 mg/kg var sammenlignelig med placebo for FVC. Dosisrelateret fald i blod EOS med 3,0 mg/kg <math>&gt;</math> 0,3 mg/kg. Bivirkninger var sammenlignelige mellem Reslizumab og placebogruppen, med færre bivirkninger i begge Reslizumab grupper. Hyppigste bivirkninger var forværringer af astma symptomer, hovedpine og nasofaryngitis.</p>	<p>ACQ og AQLQ er måske ikke de mest følsomme variable i studier af denne type</p>	<p>Ib</p>
---	---	--	--	---	--	--	-----------

Jinfeng Li et al. The efficacy and safety of Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: a systematic review and meta-analysis. År 2016. (Metaanalysis) Ref (6)	Systematisk review og metaanalyse for at vurderer effekt og sikkerhed af Reslizumab, til patienter med utilstrækkeligt kontrolleret eosinofil astma.	Alle randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet studier med Reslizumab til behandling af eosinofil astma.	Søgning i Medline, Embase og Cochrane Controlled Trials Register databases frem til Maj 2016. Studie med længst varighed er på 52 uger (se tidligere i skema – ref. 3)	I alt fire publikationer med fem studier, som er RCT. Tilsammen 1366 patienter.	Reslizumab viser sammenlignet med placebo på følgende primære endepunkter: 1) Astma eksacerbationer ((OR) = 0.46, 95% (CI) = 0.35 to 0.59, p < 0.00001). 2) FEV1 ((SMD) = 0.16, 95%CI = 0.10 to 0.23, p < 0.00001). Sikkerhed målt på patienter som udgår på grund af bivirkninger (OR = 0.60 95%CI = 0.38 to 1.17, p=0.16)	Der er tale om en metaanalyse med metodologiske mulige bias, dette medfører	la
---	--	--	--	---	--	---	----

Referencer:

1. Kips JC et al. Effect of SCH55700, a Humanized Anti-Human Interleukin-5 Antibody, in Severe Persistent Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2003<sup>o</sup> 167:1655-1659.
2. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 2011<sup>o</sup> 184(10):1125-1132.
3. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2015<sup>o</sup> 3(5):355-366.
4. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients with Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. Chest. 2016.
5. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: a Randomized Phase 3 Study. Chest. 2016.
6. Jinfeng Li, Cunzhi Lin, Jianxin Du, Baohong Xiao, Chunhua Du, Jiaying Sun & Fangfang Wang (2016): The efficacy and safety of Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: a systematic review and meta-analysis, Journal of Asthma, DOI: 10.1080/02770903.2016.1212371